

Статья поступила в редакцию 12.04.2018 г.

Беглова А.Ю., Елгина С.И.

Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА

Цель – определить овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в зависимости от фенотипа.

Материалы и методы. 60 женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ, исследованные общеклиническим, гинекологическим, лабораторным (гормональным), ультразвуковым, статистическим методами.

Результаты. Установлены статистически значимые различия основных показателей, характеризующих овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ в зависимости от фенотипа в сравнении с женщинами без СПКЯ. Уровень антимюллерова гормона (АМГ) соответствовал высокому уровню у женщин с СПКЯ с основным (классическим) и ановуляторным фенотипами, нормальному – с овуляторным и неандрогенным. Объём каждого яичника и количество антральных фолликулов были больше у женщин с СПКЯ с основным (классическим), овуляторным и неандрогенным фенотипами в сравнении с женщинами без СПКЯ. Только при ановуляторном фенотипе данные показатели были сопоставимы с женщинами без СПКЯ.

Заключение. Изучение показателей овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ является перспективным направлением, что позволяет более точно определить репродуктивный потенциал и повлиять на выбор тактики лечения у женщин с СПКЯ с различным фенотипом. Полученные результаты демонстрируют необходимость включения определения АМГ у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ в качестве дополнительного диагностического критерия для постановки диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: женщины репродуктивного возраста; синдром поликистозных яичников; овариальный резерв; фенотип; антимюллеров гормон.

Beglova A.Y., Yelgina S.I.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

THE OVARIAN RESERVE FOR WOMEN OF REPRODUCTIVE RETURN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN DEPENDENCE ON THE PHENOTYPE

Objective – to determine the ovarian reserve in women of reproductive age with PCOS, depending on the phenotype.

Materials and methods. 60 women of reproductive age with and without polycystic ovary syndrome were included in the study. All patients underwent general clinical, gynecological, instrumental assessment. The statistical analysis was performed using the commercially available statistical software package.

Results. Statistically significant differences in the main parameters of the ovarian reserve in reproductive age women with polycystic ovary syndrome depending on the phenotype in comparison with women without polycystic ovary syndrome have been determined. Women with a basic (classical) and anovulatory phenotypes had elevated AMH levels, whereas women with ovulatory and non-androgenic phenotypes – within reference range. The volume of each ovary and the number of antral follicles were higher in women with polycystic ovary syndrome with primary (classical), ovulatory and non-androgenic phenotypes. These indicators were slightly different in women with anovulatory phenotype.

Conclusion. The study of ovarian reserve in reproductive age patients with polycystic ovary syndrome will allow to more accurately determine the reproductive potential of each specific woman and influence the choice of treatment tactics. The results demonstrate the need to include the definition of AMH in women of reproductive age with polycystic ovary syndrome as an additional diagnostic criterion for the delivery of the diagnosis and determination of further management tactics.

KEY WORDS: women of reproductive age; polycystic ovarian syndrome; ovarian reserve; phenotype; antimuller's hormone.

Бесплодие является одной из важных проблем современной медицины. Основными методами достижения беременности при бесплодии на современном этапе являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). В то же время, эффективность лечения бесплодия во многом зависит от состояния овариального резерва в каждом кон-

кретном случае. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – наиболее часто встречающееся эндокринное заболевание женщин репродуктивного возраста, приводящее к гиперандрогении и ановуляторному бесплодию [1, 2].

СПКЯ – гетерогенная группа нарушений с широкой клинической и биохимической вариабельностью, при котором хроническая ановуляция является следствием нарушения механизма обратной связи в гипоталамо-гипофизарной системе, полиэндокринный синдром, сопровождающийся нарушениями функции яичников и других желез внутренней секреции [3]. Этот синдром можно обнаружить почти у каждой десятой женщины репродуктивного возраста (7-

Корреспонденцию адресовать:

БЕГЛОВА Анжелика Юрьевна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России.
Тел.: +7-903-907-47-57.
E-mail: angelik-1986@mail.ru

10 %) в популяции, а по некоторым оценкам — даже у каждой пятой (20 %). СПКЯ является очень распространенным заболеванием, его частота составляет от 6 % до 20 % [4].

В 2003 году на совместном заседании Европейского общества репродукции, эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) в Роттердаме было предложено использовать для диагноза СПКЯ два из трех критериев: хроническую ановуляцию, гиперандрогению и поликистоз яичников по данным УЗИ [5]. В настоящее время выделяют четыре фенотипа СПКЯ: фенотип А основной (классический), который характеризуется гиперандрогенией, хронической ановуляцией, поликистозной морфологией яичников по УЗИ; фенотип В (ановуляторный), для которого характерна гиперандрогения, олигоановуляция, но без поликистозной морфологии яичников; фенотип С (неандрогенный), для которого свойственны хроническая ановуляция и ультразвуковые признаки поликистозных яичников, но без клинической/биохимической гиперандрогении; фенотип D (овуляторный) с гиперандрогенией и поликистозной морфологией яичников на фоне регулярных овуляторных циклов [3, 6]. Определение конкретных фенотипов у женщин с СПКЯ оправдано с точки зрения метаболизма гормонов [7].

В 2015 году рабочей группой разработан клинический протокол «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)». В соответствии с новыми клиническими рекомендациями МЗ РФ, диагностику СПКЯ следует базировать на клинических и лабораторных признаках гиперандрогении, а также на

оценке менструальной, овуляторной функции и морфологии яичников с помощью УЗИ [8, 9].

Реализация репродуктивной функции у женщин зависит от овариального резерва. Овариальный резерв представляет собой функциональный запас яичников, определяющий их способность к генерации здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой, равно как и возможность адекватного ответа на гормональную стимуляцию в циклах ВРТ. Овариальный резерв — это совокупное количество фолликулов, находящихся в яичниках, которое напрямую зависит от разнообразных физиологических факторов. Однако, согласно клиническому протоколу, оценка овариального резерва не входит в обязательный перечень определения у женщин с СПКЯ УЗИ [8-11].

В связи с вышеизложенным, определение овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ в зависимости от фенотипа является актуальным.

Цель исследования — определить овариальный резерв у женщин с СПКЯ в зависимости от фенотипа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

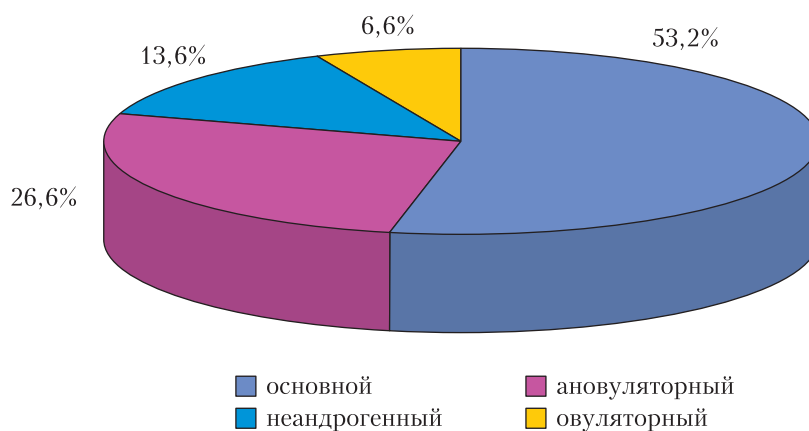
Исследование проводилось с информированного согласия женщин на базе ГАУЗ КО «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 5», Женская консультация № 1, г. Кемерово. Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных

Рисунок

Распределение фенотипов у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников

Picture

Distribution of phenotypes in women of reproductive age with polycystic ovary syndrome



Сведения об авторах:

БЕГЛОВА Анжелика Юрьевна, врач акушер-гинеколог, заочный аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: angelik-1986@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доцент, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Дизайн исследования: ретроспективное аналитическое исследование случай-контроль. В исследование включены 60 женщин репродуктивного возраста. Первую группу составили 30 женщин репродуктивного возраста с СПКЯ (исследуемая группа), во вторую группу вошли 30 женщин репродуктивного возраста без СПКЯ (контрольная группа).

Критерии включения в I группу: женщины репродуктивного возраста с установленным диагнозом СПКЯ, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из I группы: женщины моложе 18 лет и старше 47 лет; женщины репродуктивного возраста, имеющие хронические воспалительные заболевания органов малого таза с нарушением проходимости маточных труб, обострением хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе гнойными инфекциями; отсутствие согласия на участие в исследовании.

Критерии включения во II группу: женщины репродуктивного возраста без СПКЯ, не имеющие бесплодия, тяжелых соматических заболеваний, либо соматическая патология находится в стадии компенсации. Критерии исключения из II группы: женщины моложе 18 лет и старше 47 лет; женщины репродуктивного возраста, имеющие бесплодие, тяжелую соматическую патологию в стадии декомпенсации; отказ от участия в исследовании.

Диагноз СПКЯ устанавливался на основании критериев клинического протокола «СПКЯ в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)» [8].

Овариальный резерв исследован на основании определения уровня антимюллерова гормона (АМГ) в крови на 2-3 день менструального цикла, подсчета количества антральных фолликулов, определения объема яичников методом трансвагинального УЗИ в раннюю фолликулярную фазу, а при олиго/аменорее в любое время или на 3-5 день после менструации, индуцированной прогестеронами [8]. Уровень АМГ может быть различным и меняться в зависимости от возраста [6]. Различают высокий уровень АМГ (более 6,8 нг/мл), нормальный (4,0-6,8 нг/мл), нормальный низкий (2,2-4,0 нг/мл), низкий (0,3-2,2 нг/мл) и очень низкий (менее 0,3 нг/мл). Норма антимюллерова гормона у женщин в репродуктивный период находится в пределах 4,0-6,8 нг/мл [12].

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office home and business 2013 32/64bit для па-

боты с электронными таблицами, StatSoft Statistica 6.1, IBM SPSS Statistics 20.0. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее значение (M) и стандартное отклонение (s) признаков, имеющих приблизительно нормальное распределение. Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким признакам, имеющим нормальное распределение, проводилось путем проверки с помощью t -критерия Стьюдента (Student's t -test). Выбранный критический уровень значимости равнялся 5 % (0,05), что является общепринятым в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение женщин репродуктивного возраста с СПКЯ в зависимости от фенотипа представлено на рисунке.

Наиболее часто встречаемый фенотип у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ — основной (классический), который встречался у 16 (53,3 %) женщин. Другие фенотипы диагностировались гораздо реже.

Пациентки с основным фенотипом находились в возрасте от 20 до 33 лет (средний возраст $26,7 \pm 3,9$ лет). По результатам исследования, уровень АМГ составил $7,2 \pm 0,7$ нг/мл, что соответствовало высокому уровню. Объем каждого яичника находился в пределах от 8,1 до 16,2 см³, и был больше, чем у женщин без СПКЯ ($7,3 \pm 1,5$ см³). Среднее количество антральных фолликулов в яичнике было $12,1 \pm 1,3$ (от 10 до 14), что было также больше, чем у женщин без СПКЯ ($6,0 \pm 1,8$ см³) (табл.).

Пациентки с овulatory фенотипом находились в возрасте от 22 до 32 лет (средний возраст $24,4 \pm 5,0$ года). Уровень АМГ составил $5,7 \pm 1,4$ нг/мл, что соответствовало нормальному уровню. Объем каждого яичника находился в пределах от 10,8 до 13,6 см³ и был больше, чем у женщин без СПКЯ. Среднее количество антральных фолликулов в яичнике было $12,0 \pm 2,8$ (от 10 до 14), что было также больше, чем у женщин без СПКЯ (табл.).

Пациентки с неандрогенным фенотипом находились в возрасте от 20 до 30 лет (средний возраст $26,6 \pm 4,7$ лет). Уровень АМГ составил $6,3 \pm 0,8$ нг/мл, что соответствовало нормальному уровню. Объем каждого яичника находился в пределах от 11,3 до 16,0 см³ и был больше, чем у женщин без СПКЯ. Среднее количество антральных фолликулов в яичнике было $8,8 \pm 1,0$ (от 11 до 12), что было также больше, чем у женщин без СПКЯ (табл.).

Пациентки с ановуляторным фенотипом находились в возрасте 22-31 года (средний возраст $22,6 \pm$

Information about authors:

BEGLOVA Anzhelika Yurjevna, doctor obstetrician gynaecologist, post-graduate student, department of obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. Email: angelik-1986@mail.ru

YELGINA Svetlana Ivanovna, docent, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

Таблица
Показатели овариального резерва у женщин с синдромом поликистозных яичников в зависимости от фенотипа
Table
Ovarian reserve in women with polycystic ovary syndrome depending on the phenotype

| Показатели | Женщины с СПКЯ в зависимости от фенотипа | | | | | | | | Женщины без СПКЯ | | p |
|----------------------------------|--|-----|-----------------|-----|-------------------|-----|-------------------|-----|------------------|-----|---|
| | Основной (1) | | Овуляторный (2) | | Неанδροгенный (3) | | Ановуляторный (4) | | | | |
| | M | s | M | s | M | s | M | s | M | s | |
| Объем яичников, см³ | 11,9 | 2,7 | 12,3 | 4,9 | 13,5 | 2,1 | 8,1 | 0,8 | 7,3 | 1,5 | p _{1,5} = 0,0001 p _{2,5} = 0,0001 p _{3,5} = 0,0001 p _{4,5} = 0,127 |
| Количество антральных фолликулов | 12,1 | 1,3 | 12,0 | 2,8 | 8,8 | 1,0 | 8,5 | 1,2 | 6,0 | 1,8 | p _{1,5} = 0,0001 p _{2,5} = 0,002 p _{3,5} = 0,0057 p _{4,5} = 0,0007 |
| АМГ, нг/мл | 7,2 | 0,7 | 5,7 | 1,4 | 6,3 | 0,8 | 7,0 | 0,6 | 5,5 | 0,9 | p _{1,5} = 0,0001 p _{2,5} = 0,244 p _{3,5} = 0,0002 p _{4,5} = 0,0001 |

Примечание: p - достигнутый уровень значимости различий между показателями овариального резерва у женщин с синдромом поликистозных яичников в зависимости от фенотипа и без синдрома поликистозных яичников.

Note: p - the achieved level of significance of the differences between the rates of ovarian reserve in women with polycystic ovary syndrome depending on the phenotype and without the syndrome of polycystic ovaries.

2,2 года). Уровень АМГ составил $7,0 \pm 0,6$ нг/мл, что соответствовало высокому уровню. Объем каждого яичника находился в пределах от 7,4 до 9,1 см³, что соответствовало норме. Среднее количество антральных фолликулов в яичнике было $8,5 \pm 1,2$ (от 8 до 10) и статистически не отличалось от группы контроля (таблица).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно мировой статистике, синдром поликистозных яичников диагностируется примерно у 8-11 % женщин репродуктивного возраста, в структуре эндокринного бесплодия доходит до 70 %, а у женщин с гирсутизмом данный синдром выявляется в 65-70 % случаев [13]. Развитие медицинских технологий в последние десятилетия позволило повысить точность диагностики синдрома поликистозных яичников, но она является недостаточной [1]. СПКЯ является актуальной проблемой гинекологии и эндокринологии. Несмотря на медико-социальную значимость заболевания, состояние овариального резерва у женщин с СПКЯ изучено недостаточно [13].

Нами установлено, что у 53,3 % был выявлен основной фенотип или классическая форма СПКЯ. Овариальный резерв женщин репродуктивного возраста с СПКЯ статистически значимо отличается от женщин без СПКЯ. Значение АМГ соответствовало высокому уровню у женщин с основным (классическим) и ановуляторным фенотипами, нормальному — с овуляторным и неандрогенным. Вероятной причиной различий уровня АМГ при фенотипах является нарушение созревания фолликулов при СПКЯ, что согласуется с данными литературы [13]. Ни в одном фенотипе не был диагностирован нормальный низкий или низкий уровень АМГ, что позволяет рассматри-

вать АМГ как один из маркеров синдрома поликистозных яичников. Объем каждого яичника и количество антральных фолликулов в них были больше у всех женщин с СПКЯ с основным (классическим), овуляторным и неандрогенным фенотипами. При ановуляторном фенотипе данные показатели статистически не отличались от группы контроля. Увеличение объема яичника и повышенное количество антральных фолликулов у женщин с СПКЯ можно рассматривать как одно из проявлений нарушения менструального цикла при СПКЯ.

В целом овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ, независимо от фенотипа, можно оценить как достаточный для реализации репродуктивной функции.

ВЫВОДЫ

Таким образом, изучение показателей овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ является перспективным направлением, что позволит более точно определить репродуктивный потенциал каждой конкретной женщины и повлиять на выбор тактики лечения. Полученные результаты демонстрируют необходимость включения определения АМГ у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ в качестве дополнительного диагностического критерия для постановки диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Dedova II, Melnichenko GA. Polycystic ovary syndrome. A guide for doctors. 2007. P. 66-70. Russian (Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников. Руководство для врачей. 2007. С. 66-70.)
2. Tumilovich LG, Geworkyan MA. Handbook of the gynecologist-endocrinologist. M., 2014. P. 111-117. Russian (Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. М., 2014. С. 111-117.)
3. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(3): 781-785.
4. Shestakova IG, Ryabinkina TS, Ed. VE Radzinsky. PCOS: a new look at the problem. Variety of symptoms, differential diagnosis and treatment of PCOS: Newsletter. M.: Editorial Board of the Journal StatusPraesens, 2015. P. 4-8. Russian (Шестакова И.Г., Рябинкина Т.С., под ред. В.Е. Радзинского. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ: Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. С. 4-8.)
5. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome: the Amsterdam ESHRE/ASRM – Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012 Jun; 97(1): 28-38.
6. Andreeva EN, Hamoshina MB. PCOS: from the revision of the views to the new therapeutic strategies. Modern scientific data and clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2015: Information newsletter. Editorial office of the Journal StatusPraesens, 2016. 28 p. Russian (Андреева Е.Н., Хамошина М.Б. СПКЯ: от пересмотра представлений к новым терапевтическим стратегиям. Современные научные данные и клинические рекомендации МЗ РФ 2015года: Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 28 с.)
7. Polycystic ovary syndrome. The official statement of the European Society of Endocrinology. – P. 1-13.
8. PCOS in reproductive age (modern approaches to diagnosis and treatment): Clinical protocol. M., 2015. Russian (СПКЯ в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): Клинический протокол. М., 2015.)
9. Polycystic ovary syndrome: Clinical recommendations. M., 2016. Russian (Синдром поликистозных яичников: Клинические рекомендации. М., 2016.)
10. Ovarian reserve and fertility: the challenges of the 21st century. Rational approach to preserving the reproductive reserve as a pledge of fertility and conscious procreation: Information letter /Ed. VE Radzinsky. M.: Editorial Board of the Journal StatusPraesens, 2015. P. 2-18. Russian (Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения: Информационное письмо /Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. С. 2-18.)
11. Nazarenko TA, Mishieva NG. Infertility and age. Ways to solve the problem. M., 2014. P. 75-95. Russian (Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст. Пути решения проблемы. М., 2014. С. 75-95.)
12. Van Houten EL, Themmen AP, Visser JA. AntiMullerian hormone (AMH) regulator and marker for ovarian function. *Ann. Endocrinol.* 2010; 71(3).
13. Nazarenko TA. Polycystic ovary syndrome. Modern approaches to the diagnosis and treatment of infertility. M., 2008. P. 19-48. Russian (Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. М., 2008. С. 19-48.)

* * *